

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-016906

(43)Date of publication of application : 24.01.1991

(51)Int.CI.

C01B 25/32

C04B 38/00

(21)Application number : 01-152580

(71)Applicant : NIPPON CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 15.06.1989

(72)Inventor : TABEI SEIKICHI  
MAEJIMA KUNIAKI  
OYA MASAYOSHI  
MIYOSHI EIJI

## (54) SPHERICAL APATITE AND PRODUCTION THEREOF AND POROUS STRUCTURAL FORMED ARTICLE

## (57)Abstract:

PURPOSE: To improve a spherical apatite of mechanical strength by preparing a raw material slurry containing calcium phosphate having a composition of specific Ca/P molar ratio as a main component, then spray-drying the raw material slurry to form aggregate granules and then melting the aggregate granules in flame and then burning the melt.

CONSTITUTION: A raw material slurry containing calcium phosphate having a composition of 1.4–1.8Ca/P molar ratio as a main component is subjected to spray drying to form aggregate granules and the aggregate granules are melted in flame at a high temperature of  $\geq 1500^{\circ}\text{ C}$  to give the spherical apatite. The resultant apatite is low crystalline material being 1–5 in the ratio of peak height to half value width on a chart of 16cm/deg and 200cps full scale in diffraction line peak shown in  $2\theta=33.0\pm 0.1^{\circ}$  of powder X ray diffraction. The apatite is burned at 500–1400 $^{\circ}\text{ C}$  to provide the highly crystalline apatite being  $\geq 1.1$  in relative strength of peak height of highly crystalline material to that of low crystalline material shown in  $2\theta=33.0\pm 0.1^{\circ}$  similarly measured and 3.00–3.17 specific gravity. The granules of the above-mentioned highly crystalline apatite are blended with an adhesive such as water-soluble polymer and the blend is formed and burned to provide the porous apatite formed article having communicating holes.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## ⑫ 公開特許公報 (A) 平3-16906

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>C 01 B 25/32  
C 04 B 38/00

識別記号

3 0 3

序内整理番号

P 7508-4 G  
Z 6359-4 G

⑭ 公開 平成3年(1991)1月24日

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全6頁)

⑮ 発明の名称 球状アバタイトおよびその製造法並びに多孔質構造成形体

⑯ 特願 平1-152580

⑰ 出願 平1(1989)6月15日

⑱ 発明者 田部井 清吉 東京都江東区亀戸9丁目15番1号 日本化学工業株式会社  
研究開発部内⑲ 発明者 前島 邦明 東京都江東区亀戸9丁目15番1号 日本化学工業株式会社  
研究開発部内⑳ 発明者 大矢 正吉 東京都江東区亀戸9丁目15番1号 日本化学工業株式会社  
研究開発部内㉑ 発明者 三好 栄治 東京都江東区亀戸9丁目15番1号 日本化学工業株式会社  
研究開発部内

㉒ 出願人 日本化学工業株式会社 東京都江東区亀戸9丁目15番1号

㉓ 代理人 弁理士 高畠 正也

## 明細書

## 1. 発明の名称

球状アバタイトおよびその製造法  
並びに多孔質構造成形体

成後のピークを表わす)である請求項1記載の球状アバタイト。

## 2. 特許請求の範囲

1. Ca/Pのモル比が1.4~1.8の組成を有する磷酸カルシウムであって、比重が3.00~3.17の値を有する球状アバタイト。

2. 球状アバタイトが粉末×線回折(CuK $\alpha$ )の $2\theta = 33.0 \pm 0.1^\circ$ で示す回折線ピークにおける $16\text{cm}^{-1}/\text{deg}$ 、Full Scale 2000cspのチャート上で半値幅(H)とピーク高さ(H)の比(H/H)が1~5の範囲をもつ低結晶質のものである請求項1記載の球状アバタイト。3. 球状アバタイトが低結晶質の焼成物であって粉末×線回折(CuK $\alpha$ )の $2\theta = 33.0 \pm 0.1^\circ$ で示す回折線ピーク高さ(H)の相対強度比(H<sub>2</sub>/H<sub>1</sub>)が1.1以上(但し、H<sub>1</sub>=焼成前のピーク、H<sub>2</sub>は焼

4. Ca/Pのモル比が1.4~1.8の組成を有する磷酸カルシウムを主組成とする原料スリラーを調製したのち噴霧乾燥して凝聚粒子を得、次いでこれを火焰溶融することを特徴とする球状アバタイトの製造法。

5. 請求項4で得られる球状アバタイトを500~1400℃で焼成して結晶成長させることを特徴とする球状アバタイトの製造法。

6. 請求項1~3記載の球状アバタイトを有効成分として構成されてなる多孔質構造成形体。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は、骨欠損部の補填材、クロマトグラフ用のカラム充填材、微生物や酵素などの固定化材等として有用なアバタイト、詳しくは微小球形状を備える新規性状のヒドロキシアバタイトおよびその製造方法、並びに該球状アバタイトを有効成

用とする多孔質構造成形体に関する。

(従来の技術)

磷酸カルシウム質の焼結体であるアバタイトは、生体骨組織と親和性が良好であるうえに新生骨に対する誘導性や骨組織との結合性に優れた機能を発揮するため、バイオアクティブな素材として注目されている。また、アバタイトのうちヒドロキシ系の粒子は、核酸、蛋白質などの有用有機物を効率よく吸着するため微量成分の分離採取の分野で応用面が拡がりつつある。

従来、アバタイトの顆粒を用いた骨欠損部の補填材に関しては多くの臨床例が報告されているが、その代表的な結晶質ヒドロキシアバタイトの製造手段としては、消石灰スラリー中に磷酸を徐々に滴下して次式の反応により低結晶質のヒドロキシアバタイトを生成させ、これを800 °Cの温度に3時間加熱して結晶成長させる方法が知られている（牧島、青木「バイオセラミックス」7、技報堂（1984））。



しかし、上記の消石灰と磷酸との反応による方法はCa/Pのモル比が変動し易く、反応条件の制御に困難性を伴う難点がある。

同様の用途に多孔質のアバタイト焼結体が用いられているが、この場合には気泡組織を形成するため製造過程で過酸化水素などの発泡剤が添加されている〔歯科ジャーナル、17(5)623～633(1983)〕。ところが、この方法では発泡剤の種類による気泡径や空孔寸法の変動が大きく、強度にバラツキが生じて品質のコントロールが難しくなる。

この改良方法として、アバタイトの水系スラリーを水熱処理して針状結晶の交差連結した多孔体を形成したのち焼結して交差接触点で融着させるアバタイト多孔体の製法（特開昭60-90880号公報）が提案されている。

また、クロマトグラフのカラム用充填材を目的とするヒドロキシアバタイト粒子の製法としては、Tiselius(1956)によって提案されたチゼリウス法がよく知られている。この方法は、磷酸塩およびカルシウム塩から磷酸水素カルシウム(CaHPO<sub>4</sub>)

3

4

$2\text{H}_2\text{O}$  の結晶を作り、これをアルカリ液中で煮沸して加水分解させることによりヒドロキシアバタイトに転化するものであるが、このタイプの結晶は加圧により容易に崩壊してカラムを閉塞する問題点がある。このため、高速液体クロマトグラフあるいはカラム操作が必要な分野では結晶体強度の向上化が望まれている。

(発明が解決しようとする課題)

上記のように従来のアバタイトは、用途目的に対して性状的あるいは製法的にその要求を十分に満しておらず、多くの改良余地が残されている。本発明は、従来技術の問題点を解消する目的で開発されたもので、特定された原料組成と簡易な製法手段によって得られる低結晶質および高結晶質の緻密な球状アバタイトを提供するものである。

(課題を解決するための手段)

すなわち、本発明により提供される球状アバタイトは、Ca/Pのモル比が1.4～1.8の組成を有する磷酸カルシウムであって、比重が3.00～3.17の値を示す緻密な球状アバタイトであるところ

に構成上の特徴がある。

本発明に係る球状アバタイトは、いわゆるヒドロキシアバタイトを主組成とするものであるが、前記モル比内において少量の後述する補助剤を含有していても差支えない。

また、かかる球状アバタイトの結晶性は特に限定するものではなく、低結晶質のものから高結晶質のものまで含む。

本発明で、低結晶質というのは結晶化度の低いものをいうが、これは粉末X線回折(CuK $\alpha$ )の $2\theta = 33.0 \pm 0.1^\circ$ で示す回折線ピークにおける $16\text{cm}/\text{deg}$ 、Full Scale 2000cspのチャート上で半値幅(W)とピーク高さ(H)の比をもって表わし、W/Hが1～5の範囲をもつものをいう。

一方、高結晶質というのは、前記のような低結晶質の焼成物であって、同様に測定した $2\theta = 33.0 \pm 0.1^\circ$ における低結晶質のピーク高さ(H<sub>1</sub>)と高結晶質のピーク高さ(H<sub>2</sub>)の相対強度(H<sub>2</sub>/H<sub>1</sub>)が1.1以上のものをいう。

これらの結晶質の違いは、例えば第2図および

第3図に示す電子顕微鏡写真によても視覚的に捉えることができる。

更に本発明の球状アバタイトは、例えば第1図に示すように顕微鏡観察法による粒径が1～数100 μの大きさをもつ真球形状微細粒子であって、かつ個々の粒子が非常に緻密であるため機械的強度もすぐれたものである。

本発明にかかる球状アバタイトは、次のようにして製造することができる。

即ちCa/Pのモル比が1.4～1.8の組成を有する磷酸カルシウムを主組成とする原料スリラーを調製したのち噴霧乾燥して凝集粒子を得、次いでこれを火焰溶融する。

まず原料スリラーは多くの場合、前記モル比内の磷酸カルシウムが一般的であるが、その前駆体であってもよい。

また、モル比の調整のため、磷酸カルシウムを組成するリン酸又は／及びリン酸塩、カルシウム塩を適宜用いることができる。

従って、原料としてはヒドロキシアバタイトの

ほかに、例えば磷酸、ポリ磷酸、五酸化磷、正磷酸カルシウム、磷酸水素カルシウム、磷酸二水素カルシウム、磷酸アンモニウム等のリン酸源、生石灰、消石灰、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、グリセロ磷酸カルシウム等のカルシウム源が挙げられ、それらは1種又は2種以上であってもよい。

更に、これらの原料に溶融温度を下げる目的で少量のフランクス成分や、アバタイトの物質を改善するための変性剤等の補助剤を必要に応じて加えることができる。

これらの補助剤としては、例えばNa、K、Li等のアルカリ金属塩、カルシウム以外のアルカリ土類金属塩、合沸化物、シリカ、合ホウ素化合物、Al、Zr又はTi等の酸化物、合水酸化物、金属塩が挙げられる。

なお、原料モル比Ca/Pを1.4～1.8に限定したのは、溶融条件下で生成するアバタイトが安定で存在するために必要なことによる。

原料スリラーの調製において、スリラー濃度は特に限定する必要はない。アバタイトの溶解度は

7

極めて小さいので稀い濃度でもスリラー化するが、蒸発コストを考慮すれば操作上可能な限り高濃度であってよい。

次いで原料スリラーは常法の手段により、乾燥して微細なアバタイト一次粒子の凝集粒子を得る。

この凝集粒子は、乾燥ケーキの粉碎粒子であってもよいが、本発明において工業的に好ましい態様としては、噴霧乾燥して球状の凝集粒子に調整することが有利である。

いずれにせよ、この凝集粒子の大きさが製品の球状粒子の大きさに影響するので、用途に応じてこの凝集粒子の大きさを調整することが必要である。

次いで得られる凝集粒子を火焰溶融する。原料を溶融するための温度は、通常、原料成分の融点以上であれば特に問題ないが、融液の粘度を下げ界面張力の作用による球形化を促進するためには原料成分の融点より約100℃高い温度に設定することが好ましい。

多くの場合、このような温度は1500℃以上の高

8

温にある。

この火焰溶融の方法は、酸素バーナー、酸素一プロパンバーナー、空気一プロパンバーナー等の火焰中に乾燥処理粉を送入して溶融するもので、溶融物は自己の界面張力により球形化し落下する間に冷却固化する。したがってバーナーへ送入する乾燥処理粉末を前記のように粒子サイズを変えることにより、1～数100 μまでの所望の粒径に調整することが可能となる。さらに分級工程を付加すると、一層均一かつシャープな粒度分布をもつ真球体を得ることができる。

溶融物の落下長は火焰の長さ以上あれば足りるが、冷却の効率を考慮すると2倍以上、望ましくは5倍以上とすることが好適である。より急冷させる目的で溶融物を水中に落下させる方法を探ることもできる。この場合には得られるヒドロキシアバタイトは非晶質成分が極めて多いものとなる。

このようにして得られる球状アバタイトはいずれの場合も急冷効果により非晶質部分を多く含む低結晶質微細粒子の集合体であり、従来品と比べ

て前記のような高密度を有する非常に緻密なものであるため、機械的強度が高い構造特性を他方、高結晶質の球状アバタイトを得るために、上記の低結晶質アバタイトを500～1400℃の温度範囲で焼成する。500℃を下回る温度では結晶成長速度が遅く、また1400℃を越える温度は結晶化には不要となるからいずれも工業的に不利となる。より望ましい設定温度範囲は、800～1400℃である。このように低結晶質のアバタイトを焼成処理することにより、結晶成長するので高結晶質に転換させることができるが、その結晶化度は温度および処理時間によって適宜調整することができる。

本発明は前記のとおり、低結晶質乃至高結晶質の緻密な球状アバタイトを製造することができるが、更にかかる球状アバタイトを有効成分とし構成された多孔質構造の特徴的な成形体とすることができます。

即ち、球状アバタイト粒子に有機又は無機質の水溶性ポリマーの如き初期接着剤を混合して加圧成形し、次いで前記のような温度で焼成すること

により、球相互の接触面が成長した結晶粒により接着した構造の連続通気孔をもつ高強度の多孔質構造のアバタイト成形体とすることができる。

#### (作用)

本発明によるアバタイトは、優れた真球形状と緻密で高い機械的強度を備えている。

このため、例えば骨充填材として適用する場合には、容易に均質な細密充填化が可能となるばかりでなく粒相互間に均一な空隙が形成されるから、骨細胞の侵入を助長して強力な仮骨形成機能を發揮する。有効成分の分離回収剂あるいはクロマトグラフ分析の分野での使用では、機械的強度が大きいので加圧による粒崩壊が起こらず、特にカラム操作での流速の低下がほとんど生じないため長期間の亘る安定使用が保証される。

また、粒度を120～180μに調整したものは動物細胞を培養するための細胞担体として適用でき、優れた細胞親和性により表面処理を施さなくとも細胞培養が可能となる。

#### (実施例)

## 1 1

以下、本発明を実施例に基づいて説明する。

#### 実施例1～4

第1表に示した組成の原料をそれぞれ固形分10%のスラリーとしたのち、入口温度300℃、出口温度100℃の熱風装置を用いて噴霧乾燥し顆粒を得た。この顆粒を100g/hrで酸素-プロパン炎中(酸素ガス流量451/min、プロパンガス流量101/min)に送入し、火焰溶融法により溶融した。

## 1 2

#### 第1表

No	原料組成	Ca/Pモル比	顆粒径
1	ヒドロキシ アバタイト	1.7	10～80μ
2	ヒドロキシアバ タイト+消石灰	1.8	40～90μ
3	ヒドロキシアバ タイト+リン酸 水素カルシウム	1.6	10～50μ
4	ヒドロキシアバ タイト+リン酸 二水素アンモニ ウム	1.4	20～60μ

このようにして得られた球状ヒドロキシアバタイトは緻密な球形状を呈したものであった。

得られたそれぞれの球状アバタイトにつき、物性を測定したところ、第2表の結果が得られた。

第2表

実施例	粒度 <sup>1)</sup> (μ)	結晶化度 <sup>2)</sup> (H/W)	密度 <sup>3)</sup> (g/cm³)	SEM <sup>4)</sup> 外観
1	10~60	2.0	3.11	真球
2	30~80	2.5	3.10	"
3	10~40	2.6	3.12	"
4	20~58	2.3	3.12	"

注1) 粒度は電子顕微鏡観察。

2) 結晶化度は粉末X線回折線(CuKα)の2θ = 33.0 ± 0.1°で示す回折線において16cm/deg、Full Scale 2000cspのチャート上で半値幅(W)とピーク高さ(H)の比(H/W)で表わす。

3) ピクロメーター法に準拠。

4) 電子顕微鏡(SEM)による観察、実施例1の製品につき、代表的に第1図をもってその

写真(倍率100倍)を示す。

#### 実施例5

実施例1で得た低結晶質の球状アバタイトを、大気中、1000°Cの温度で60分間焼成した。第2図は焼成前の、また第3図は焼成処理後における各粒表面の結晶状態を示した電子顕微鏡拡大写真(倍率10000倍)である。焼成処理により高結晶質に転化したことはこれら写真の比較のほか、X線回折パターンにおける2θ = 33.0°のピークの相対強度(H<sup>2</sup>/H<sub>1</sub>)が焼成前後において1.5倍の高さになったことが確認された。また、このものの密度は3.12g/cm<sup>3</sup>であって緻密な球状物であった。

なお、この球状アバタイト2gを50mlのふた付ガラス瓶に入れ、水45gを加えてペイントシェーカー(東洋精機製作所製)にかけて毎分800回で30分間振盪した。その結果、粒子の崩壊は認められなかった(SEM判定)ことから、緻密な微結晶質粒子であることが判った。

#### 実施例6

実施例1の球状アバタイト20gに5%ポリビニ

15

16

ルアルコール2g加え、2000kg/cm<sup>2</sup>の圧力で厚さ約4mmの円板形状に成形した。成形体を1200°Cで3時間に亘り焼成処理して高結晶質の多孔構造体を作成した。得られた多孔構造体から厚さ3.8mm、幅10mm、長さ48mmの大きさに切出した試片について各種物理特性を測定し、結果を第3表に示した。

#### 【発明の効果】

以上のとおり、本発明により提供される球状アバタイトは従来品に比べて形状および特性に優れた均質な組織性状を備えており、しかも簡易な製造手段により所望の結晶度ならびに球径範囲のものを安定して得ることができるから、生体用の補填材、クロマトグラフ用充填材、各種成分の吸着分離材など広範な用途に有用性が期待される。

第3表

物理特性	特性値
見掛け比重(g/cm <sup>3</sup> )	2.32
圧壊強度(kg/cm <sup>2</sup> )	330
曲げ強度(kg/cm <sup>2</sup> )	103
空隙率(%)	28

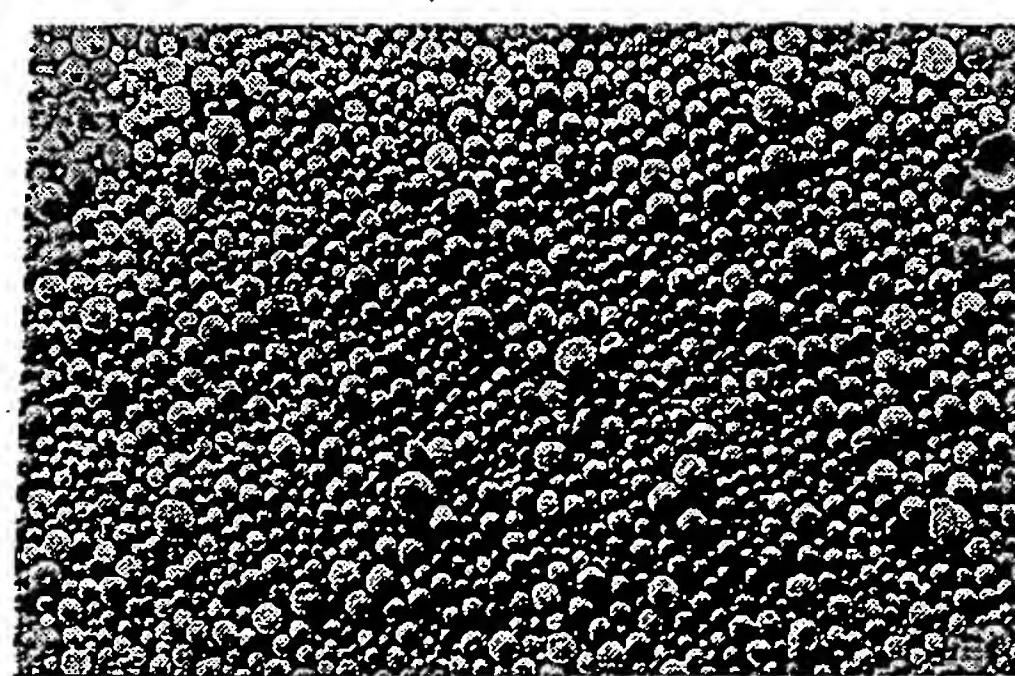
#### 4. 図面の簡単な説明

図は本発明に係る球状アバタイトの結晶状態を示した電子顕微鏡拡大写真で、第1図は低結晶質のもの(倍率100倍)、第2図は焼成処理前の低結晶質について拡大倍率を高めたもの(倍率1000倍)、第3図は焼成処理後の高結晶質のもの(倍率10000倍)である。

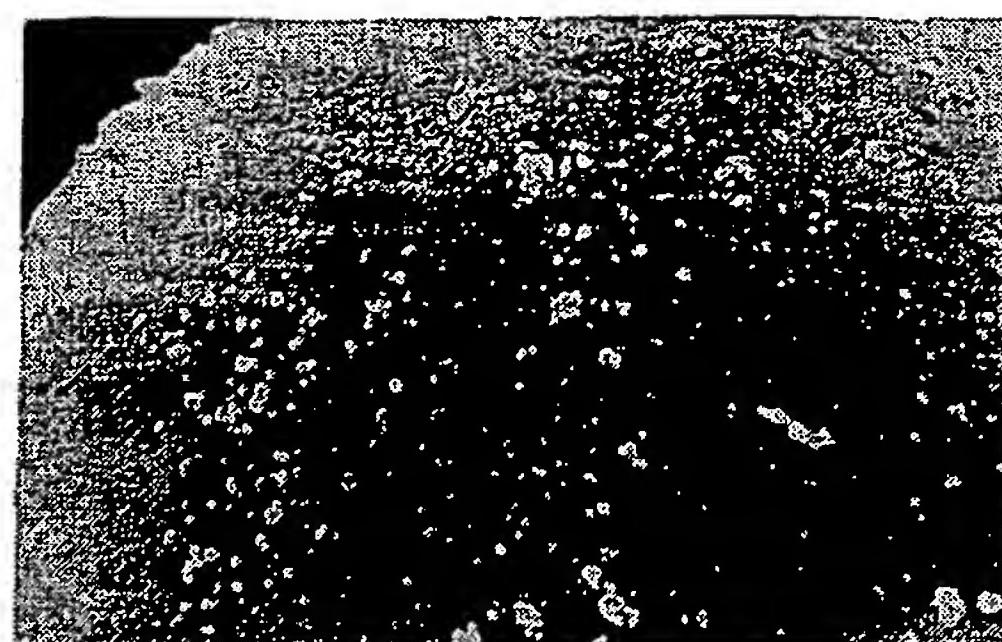
出願人 日本化学工業株式会社

代理人 弁理士 高畠正也

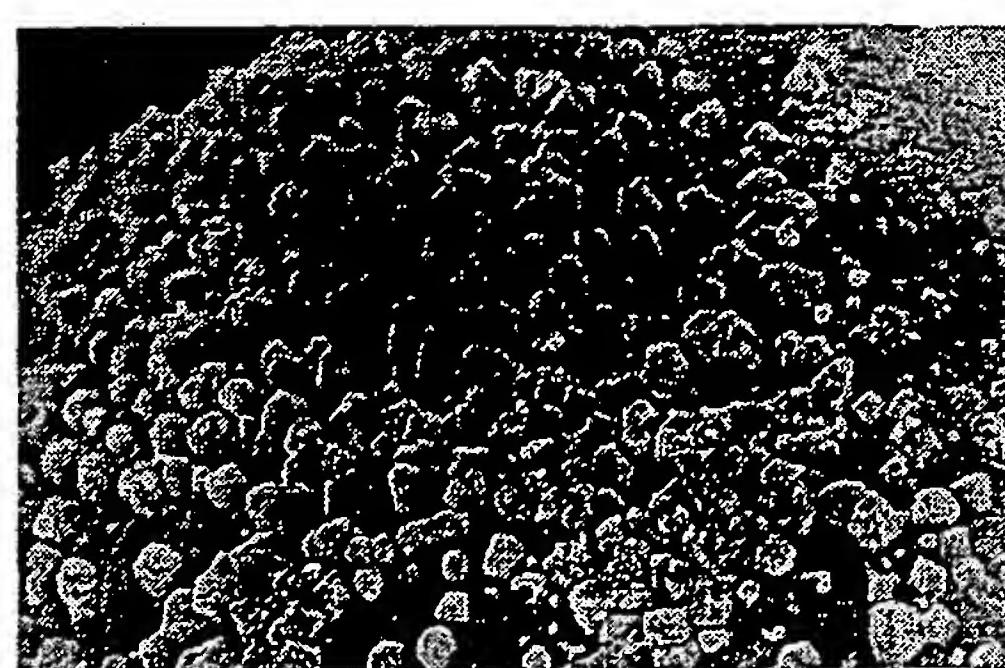
第 1 図



第 2 図



第 3 図



BEST AVAILABLE COPY